

Camille Mégane Jorge

Tribocorrosão dos implantes dentários de titânio: principais fatores precipitantes e impacto nos tecidos circundantes

Universidade Fernando Pessoa
Faculdade de Ciências da Saúde
Porto, 2018

Camille Mégane Jorge

**Tribocorrosão dos implantes dentários de titânio : principais fatores precipitantes
e impacto nos tecidos circundantes**

Universidade Fernando Pessoa
Faculdade de Ciências da Saúde
Porto, 2018

Camille Mégane Jorge

Tribocorrosão dos implantes dentários de titânio: principais fatores precipitantes e impacto nos tecidos circundantes

Orientador: Professor Doutor José Paulo Macedo

“Trabalho apresentado à Universidade
Fernando Pessoa como parte dos
requisitos para obtenção do Grau de
Mestrado Integrado em Medicina
Dentária”

RESUMO

A tribocorrosão dos implantes dentários de titânio é um evento inevitável, pois, o meio oral é sujeito a forças mastigatórias e é exposto a substâncias altamente corrosivas. No entanto, o titânio por um processo espontâneo quando exposto ao meio a sua superfície (TiO_2), torna-se muito estável. Contudo, esta camada pode ser perturbada por vários fenómenos. O objectivo deste trabalho é de fazer uma revisão de literatura acerca dos fatores predisponentes para o desenvolvimento da tribocorrosão, quais podem ser as consequências a nível biológico da libertação de iões metálicos e as implicações desta alteração na longevidade dos implantes.

Para a execução desta revisão narrativa da literatura, foi desenvolvida uma pesquisa entre Março e Julho de 2018 recorrendo às bases electrónicas PUBMED e B-ON utilizando as “palavras-chaves” estabelecidas. Em suma, na realização da presente dissertação, foram utilizados 28 artigos científicos.

Palavras-chave:

“Tribocorrosão”; “Corrosão”; “Implantologia”; “Titânio”; “Lipopolysaccharidio”; “Fluoretos”; “Osteointegração”

ABSTRACT

The tribocorrosion process for titanium dental implants is inevitable. In the oral cavity, dental implants are exposed to masticatory forces and highly corrosive substances. However, titanium by a spontaneous process when exposed to the environment, its surface (TiO₂), becomes very stable. This oxide layer can be disturbed by various phenomena. This dissertation aims to determine predisposing factors for the development of tribocorrosion and what may be the biological consequences of the release of metal ions in tissues as a possible alteration of implants longevity.

For the execution of this review of the literature, a research was developed between March and July 2018 with electronic bases PUBMED and B-ON, using the established "keywords". In conclusion, 28 scientific articles were used in the present dissertation.

Keywords:

"Tribocorrosion"; "Corrosion"; "Implantology"; "Titanium"; "Lipopolysaccharide"; "Fluoride"; "Osseointegration"

DEDICATÓRIA

« On ne voit bien qu'avec le cœur, l'essentiel est invisible pour les yeux »

~ Antoine de Saint-Exupéry ~

Aos meus pais, Paulo e Suzy.

AGRADECIMENTO

Ao meu orientador, Professor Doutor José Paulo Macedo, por me guiar neste trabalho e pela disponibilidade que sempre demonstrou.

Aos meus pais, pela coragem que me deram e pela ajuda psicológica ao longo destes cinco anos.

ÍNDICE

I. INTRODUÇÃO	1
1. Materiais e métodos	2
II. DESENVOLVIMENTO	3
1. Passivação e formação da <i>oxide layer</i>	3
2. Implicação dos LPS e microbiota salivar	4
i. Caracterização do biofilme oral e mediação da inflamação peri-implantar	4
ii. Irregularidades de superfície e promoção da adesão bacteriana	4
iii. pH e adesão do LPS ao Ti	6
iv. Tribocorrosão e LPS	6
3. Implicação dos Antissépticos orais e pastas dentífricas	7
i. Efeitos dos iões fluoretos no cp-Ti e Ti-6Al-4V	7
ii. Efeitos do Peróxido de hidrogénio no cp-Ti e Ti-6Al-4V.....	9
iii. Efeitos da Chlorohexidina gluconate no cp-Ti e Ti-6Al-4V	9
4. Efeitos biológicos	9
i. Indução dos mecanismos pro-inflamatórios	10
ii. Alteração da expressão das moléculas da remodelação óssea RANK-L e OPG.....	10
iii. Indução da apoptose dos osteoblastos	11
iv. Alterações morfológicas e metabólicas dos osteoblastos	11
v. Partículas de Ti e peri-implantite	12
vi. Partículas de Ti e reações de hipersensibilidade	12
III. DISCUSSÃO	13
IV. CONCLUSÃO	15
V. BIBLIOGRAFIA	16

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1: Diagrama da metodologia de pesquisa nas bases de dados electrónicas.....	2
---	---

ÍNDICE DE ABREVIATURIAS

Al: Alumínio

ARNm: Ácido Ribonucleico Mensageiro

Cp-Ti: *Commercially Pure Titanium*

F: Flúor

HF: Ácido Fluorídrico

H₂O₂: Peróxido de Hidrogênio

IgG: Imunoglobulina G

IL-1 β : Interleucina 1 Beta

IL-6: Interleucinas 6

IL-8: Interleucinas 8

LPS: Lipopolissacarídeos

NaF: Fluoreto de Sódio

NaFTi: Fluoreto de Sódio e Titânio

OL: *Oxide Layer* – Camada Oxidada

OPG: Osteoprotegerina

RANK-L: Receptor do Fator Nuclear Kappa-B Ligante

TGF- β 1: Factor de Crescimento Transformador Beta 1

Ti: Titânio

TiF: Fluoreto de Titânio

TiO₂: Dióxido de Titânio

TNF- α : Factor de Necrose Tumoral Alfa

TRAP: Fosfatase Ácida Tartrate-Resistente

V: Vanádio

I. INTRODUÇÃO

Hoje em dia o titânio (Ti) é tido como o material de referência para os implantes dentários, porque além de ser o metal com a melhor biocompatibilidade, ele apresenta excelentes propriedades mecânicas o que o faz do mesmo um excelente material para esta aplicação (Alves *et al.*, 2018). Esta alta biocompatibilidade é atribuída à oxide layer (OL) que permite a boa osteointegração e previne a dissolução de íons metálicos de Ti nos tecidos circundantes (Gemelli e Camargo, 2007). O Titânio é também um dos metais com maior resistência à corrosão (Barbieri *et al.*, 2017). Porém, ele não é inerte aos ataques corrosivos causados pelos constituintes da saliva ou dos fluoretos. Além disso, os implantes estão sujeitos durante a mastigação a forças axiais, horizontais e oblíquas que criam micromovimentos entre todas as interfaces implante/pilar, implante/coróa, pilar/coróa e implante/osso. Estes movimentos oscilatórios de baixa amplitude podem contribuir para o desgaste por atrito das superfícies em contacto e conduzir além da corrosão ao desgaste do material (Mathew *et al.*, 2012). Esta ação simultânea de desgaste e corrosão é chamada de tribocorrosão. Define-se como um mecanismo de degradação pela ação combinada da tribologia (desgaste, atrito de contacto) e corrosão (química ou eletroquímica) sob a influencia das condições ambientais (pH, humidade e bioquímica) podendo contribuir para o fracasso do implante dentário (Barbieri *et al.*, 2017). No entanto, este processo é raramente considerado pelos dentistas e pacientes como um evento provável (Yu *et al.*, 2015).

O objectivo deste trabalho é fazer uma revisão de literatura acerca dos fatores predisponentes para o desenvolvimento da tribocorrosão e quais podem ser as consequências a nível biológico da libertação de íons metálicos e da possível alteração na longevidade dos implantes nestas condições.

1. Materiais e métodos

Esta revisão narrativa da literatura foi realizada entre Março e Julho de 2018. Foram seleccionados artigos no período compreendido entre 2000 e 2018. As pesquisas foram feitas recorrendo às bases electrónicas PUBMED, B-ON e SCIENTEDIRECT, utilizando como *palavras-chaves*: tribocorrosion, corrosion AND lipopolysaccharides, corrosion AND fluoride, periimplantitis AND titanium, osseointegration AND corrosion, titanium/adverse effects AND osseointegration e titanium/adverse effects AND osteoblast.

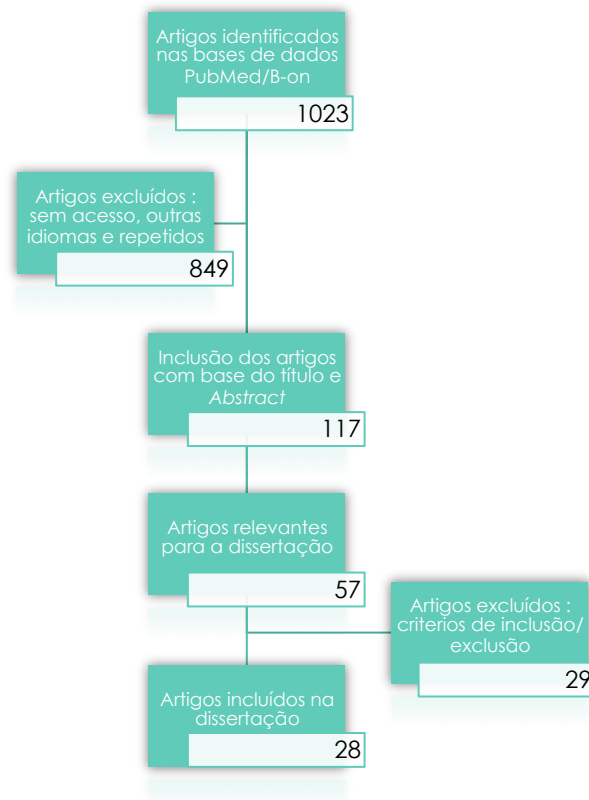


Figura 1: Diagrama da metodologia de pesquisa nas bases de dados eletrônicas

Foram seleccionados 28 artigos dos 1023 encontrados nas bases de dados.

Os critérios de inclusão foram artigos relevantes para o tema desta dissertação nas línguas inglesa, portuguesa e francesa. Os critérios de exclusão foram artigos que não apresentassem informação relevante para a elaboração da presente dissertação, ou seja estudos em ligas diferentes daquelas usadas na pesquisa, condições in-vitro, diferentes daquelas encontradas no corpo humano (saliva artificial, temperatura corporal) e estudos feitos exclusivamente para próteses de titânio não dentárias.

II. DESENVOLVIMENTO

1. Passivação e formação da *oxide layer*

O titânio é o metal passivo mais usado para implantes biológicos. Hoje em dia o material mais usado para os implantes dentários é o grau IV e, V que é uma liga de Ti-6Al-4V. As suas propriedades de alta biocompatibilidade e alta resistência à corrosão, são devidas à formação espontânea de uma camada protetora de cerca 10 nm de espessura, chamada *oxide layer* (Díaz *et al.*, 2017; Mathew *et al.*, 2012; Shah *et al.*, 2016). Quando o titânio está exposto ao oxigénio ele reage imediatamente formando esta OL de TiO_2 ; este processo é chamado de passivação. O TiO_2 fica em contato com o osso: é esta camada que vai ajudar a osteointegração do implante e que apresenta as propriedades de alta resistência à corrosão (Barbieri *et al.*, 2017). O Ti dos implantes dentários está exposto às condições mais hostis (placa bacteriana, biofilme, variações de temperatura, micromovimentos, saliva, plasma...) que podem perturbar a OL de forma irreversível e assim estimular a corrosão do Ti (Shah *et al.*, 2016). Pode-se dizer que a perda da OL, total ou parcial, por ação mecânica ou química pode ativar o processo de corrosão do Ti (Mathew *et al.*, 2012). Porque estas condições são inevitáveis em meio bucal, é considerado como aceitável um pequeno grau de corrosão; a perda de espessura deve ser inferior a 0,25 nm/ano (Díaz *et al.*, 2017). A ação simultânea da corrosão e do desgaste mecânico diminui a resistência do Ti e do Ti-6Al-4V pela simples razão que a OL está comprometida. Quando a OL é rompida, o metal bruto subjacente fica exposto e suscetível à corrosão. Esse processo normalmente ocorre em ciclos: a camada de óxido é danificada e removida, ocorre ataque corrosivo, e quando as condições o permitem, a superfície se reforma de novo e recupera (Mathew *et al.*, 2012).

Os micromovimentos que ocorrem durante a atividade mastigatória, são factores que contribuem para a destruição repetida e alteração da OL. Os danos repetidos na interface do implante por efeitos combinados de desgaste e corrosão podem levar à fadiga de titânio e, potencialmente, à falha do implante afetando a longevidade da prótese (Sikora *et al.*, 2018). Além disso, os implantes são circundados por fluidos corporais corrosivos. Assim, não sofrem apenas desgaste mas também corrosão o que contribui para uma deterioração do material por tribocorrosão. O estudo da tribocorrosão permite perceber como o desgaste pode afetar a cinética dos processos de corrosão (Toptan *et al.*, 2017). Os implantes dentários sofrem tribocorrosão a longo

prazo, uma vez que se sabe que os micromovimentos cíclicos ocorrem por causa das cargas transmitidas durante a ação mastigatória. Consequentemente, a degradação do implante dentário por tribocorrosão pode resultar da liberação de iões metálicos e detritos metálicos sólidos nos tecidos circundantes, o que pode induzir complicações a nível biológico (Alves *et al.*, 2018). Os iões/detritos metálicos libertados (Ti e ligas de Ti) do processo de degradação têm sido documentados por causar inflamação local (Sikora *et al.*, 2018).

2. Implicação dos LPS e microbiota salivar para a corrosão e tribocorrosão

i. Caracterização do biofilme oral e mediação da inflamação peri-implantar

Os implantes dentários quando são expostos ao meio oral são também expostos a elementos agressivos como o biofilme oral, as bactérias e a saliva. Todas as condições térmicas, iónicas, microbiológicas e enzimáticas existem no meio oral e são consideradas ideais para da biodegradação dos metais, particularmente do Ti (Mathew *et al.*, 2012). As diferentes áreas do implante dentário como as conexões implante-pilar ou pilar-coroa, são conhecidas como zonas retentivas para a colonização bacteriana (Souza *et al.*, 2010). Esta colonização bacteriana é iniciada pela adesão primária de algumas espécies que promovem um meio favorável para a adsorção de outras espécies como as *P. gingivalis*. Embora as reações inflamatórias peri-implantes estejam associadas à presença de *P. gingivalis*, *S. mutans* e *P. intermedia*, também uma proporção considerável de *Cândida albicans* é encontrada em biofilmes de locais peri-implantados (Barão *et al.*, 2013; Souza *et al.*, 2010).

Sabe-se que uma grande proporção de bactérias gram-negativas é associada à peri-implantite crónica. O lipopolissacarídeo (LPS) é uma molécula encontrada na membrana dessas bactérias. Trata-se de uma molécula orgânica, também conhecida como endotoxina, que devemos ter em atenção devido à sua abundância e ao seu papel crucial como mediador na inflamação peri-implantar. O LPS é encontrado em alta concentração no fluido crevicular em situações de inflamações crónicas. (Barão *et al.*, 2011; Yu *et al.*, 2015).

ii. Irregularidades de superfície e promoção da adesão bacteriana

A presença de bactérias em torno dos implantes e as suas capacidades de aderir ao implante dentário pode ser associada à peri-implantite, mas também, as irregularidades

da superfície dos implantes quando expostos podem facilitar essa adesão. Também os pacientes com periodontite podem ter tendência a ter os seus implantes mais corroídos pela alta concentração de micro-organismos (Barão *et al.*, 2011; Barão *et al.*, 2013).

A superfície do Ti pode ser facilmente colonizada por biofilmes orais constituídos por *S. mutans* e *C. albicans*. Eles vão contribuir para uma diminuição do pH, com a libertação de substâncias ácidas que diminuem a resistência à corrosão do Ti. Assim, pode-se dizer que a presença de bactérias produtoras de ácido (ácido láctico) em alta concentração, como o *S. mutans*, pode aumentar a corrosão dos sistemas à base de Ti usados na reabilitação oral (Souza *et al.*, 2010).

Outros autores como Mathew *et al.* (2012) e Barão *et al.* (2011) concordam com a ideia que o LPS diminui a resistência à corrosão e à tribocorrosão (interação entre corrosão e desgaste) do cp-Ti e Ti-6Al-4V. Com um mecanismo de trocas iónicas, entre o Ti (carregado +) e a saliva (e-), o LPS acelera a corrosão do Ti. Os autores concluíram que o LPS afetava negativamente a corrosão/desgaste do Ti o que podia contribuir para o fracasso dos implantes. Também demonstraram que as rugosidades de superfície do Ti aumentavam em presença de LPS, o que induzia uma maior acumulação de bactérias e consequentemente maior probabilidade de peri-implantite.

Por outro lado, uma maior acumulação de biofilme é esperada na superfície do Ti quando está submetido ao desgaste/corrosão na presença de LPS. As alterações da superfície do Ti após a corrosão podem afetar a afinidade do LPS e assim promover o crescimento bacteriano (Mathew *et al.*, 2012). Barão *et al.* (2013) demonstraram que a corrosão aumenta significativamente a adesão de *P. gingivalis* quando comparado com um grupo controlo com Ti não corroído e, que existe também uma maior adesão em cp-Ti do que em Ti-6Al-4V o que sugere diferenças nas propriedades físico-químicas dos materiais. O Ti-6Al-4V apresenta na sua superfície óxidos de vanádio e de alumínio que podem ser responsáveis pela diminuída adesão das *P. gingivalis* comparado ao cp-Ti. O estudo de Barão *et al.* (2011), conclui que a corrosão aumenta a adesão dos LPS ao cp-Ti para 15 µg/mL de *E. coli* e 150µg /mL de *E. coli* para Ti-6Al-4V. Mas a bactéria *E. coli* não é um frequente micro-organismo encontrado no sulco gengival.

Resumindo, trata-se de um círculo vicioso no qual os LPS induzem corrosão, a corrosão aumenta as irregularidades de superfície, estas irregularidades promovem uma maior adsorção bacteriana, as bactérias induzem corrosão. Por este motivo, é muito importante

que pacientes com implantes de Ti sejam informados das boas técnicas de higiene oral (Mathew *et al.*, 2012).

iii. pH e adesão do LPS ao Ti

A adesão do LPS pode ser atribuída ao aumento do grau de corrosão do Ti que ocorre em pH baixo (pH=3): Quando mais ácido é o pH, mais adesão de LPS é observada. Esta diminuição do pH pode acontecer com alguns medicamentos, dentífricos, infeções e consumo de tabaco. O baixo pH pode condicionar uma maior corrosão dos implantes dentários, induzindo uma inflamação localizada, reabsorção óssea e consequentemente um risco aumentado de fracasso implantar (Barão *et al.*, 2013).

Na presença de inflamação e/ou em condições corrosivas, o ambiente pode-se tornar localmente acidificado. A acidez local pode chegar a um pH de 2,5. Para os implantes dentários, porque são associados a um biofilme, a presença de bactérias acidogénicas é capaz de reduzir o pH local abaixo de 4,5 em períodos sustentados de tempo. (Barão *et al.*, 2013; Yu *et al.*, 2015). Barão *et al.* (2013), demonstraram uma maior resistência do Ti à corrosão em pH maiores (pH=9) e um aumento das irregularidades de superfície foram encontradas em pH ácidos (pH=3). As rugosidades de superfície em pH ácido estavam mais pronunciadas, o que pode explicar uma maior adesão de LPS. Houve uma redução da resistência à corrosão do Ti em saliva artificial a pH= 3.

iv. Tribocorrosão e LPS

O desgaste acelera a corrosão porque a OL de TiO₂ é removida pelo atrito entre componentes. O processo de corrosão/desgaste está ainda mais acelerado em presença de LPS. Após o desgaste, o novo Ti exposto, é atacado por LPS, o que induz o aumento da taxa de corrosão e consequentemente há uma perda de peso do Ti. Assim, podemos dizer que o LPS afecta negativamente a tribocorrosão do Ti, o que pode também contribuir ao fracasso dos implantes (Mathew *et al.*, 2012).

Inicialmente o Ti é protegido pela OL. Antes do desgaste, as cadeias de polissacarídeos do LPS atacam a OL criando pequenos defeitos. Desta forma, os iões metálicos de Ti podem trocar iões com a saliva. Durante o desgaste o resto da OL é removida, a superfície do Ti está agora exposta a um ambiente corrosivo (substâncias resultantes de metabolismo microbiano) e suscetível a ser atacada por LPS. Uma nova OL surge quando o desgaste acaba, mas a nova camada passiva é menos protetora do que a

camada nativa. Assim a corrosão/desgaste que ocorre durante o deslizamento das peças de Ti num ambiente corrosivo pode ser uma das causas de falha dos implantes dentários (Mathew *et al.*, 2012; Souza *et al.*, 2010).

Os produtos da corrosão podem diretamente influenciar os tecidos adjacentes; provocar alterações no fluido crevicular e contribuir para a formação de um biofilme em torno do implante (Barão *et al.*, 2013). Sabemos que existe uma relação entre a presença de *P. gingivalis* e bolsas profundas peri-implantares (Mathew *et al.*, 2012), e por isso, já foi encontrado no fluido crevicular de indivíduos que apresentavam fracasso implantar um aumento de IgG para *P. gingivalis*, *S. aureus*, e *T. forsythia* (Barão *et al.*, 2013).

3. Implicação dos Antissépticos orais e pastas dentífricas

O uso de colutórios bucais para cuidados pós-operatórios após cirurgia implantar é uma abordagem antimicrobiana importante uma vez que o controlo da placa dentária é essencial em implantologia. Também os bochechos antissépticos orais podem ser usados nos desbridamentos quando a superfície do implante está exposta por perda óssea. As soluções de digluconato de clorhexidina é muita usada após a cirurgia de implantes devido a seu alto potencial antimicrobiano, no entanto, ela é conhecida por alterar a cor dentária e potencialmente causar hipogeusia. Outras soluções com atividade antimicrobiana similar e efeitos colaterais menores foram sugeridos como o fluoreto de sódio (NaF) usado em colutório pelas suas propriedades bacteriostáticas (previne também o desenvolvimento de cáries dentárias quando usado em pasta), o peróxido de hidrogênio (H_2O_2) que liberta oxigênio e exerce efeito antibacteriano contra bactérias gram-positivas e gram-negativas, ou o cloreto de cetilpiridínio que reduz a placa dentária e diminui a progressão da gengivite (Beline *et al.*, 2016; Faverani *et al.*, 2014; Revathi *et al.*, 2017).

i. Efeitos dos iões fluoretos no cp-Ti e Ti-6Al-4V

A exposição de Ti a elevadas concentrações de fluoretos tem um efeito prejudicial sobre o implante. A OL dos implantes reage com o flúor formando moléculas de fluoreto de titânio (Ti-F) ou fluoreto de sódio e titânio (Na-F-Ti). Estes compostos induzem muitos defeitos estruturais na OL tornando o implante mais propenso aos ataques corrosivos. As soluções de flúor têm um impacto significativo na corrosão do Ti (Quaranta *et al.*, 2010; Revathi *et al.*, 2017).

Com NaF a 0,1% (453 ppm de F), as ligas Ti-6Al-4V são corroídas em condições de baixa oxigenação, o que significa que o foram corroídas numa concentração abaixo da metade daquela encontrada em pastas dentífricas comerciais (entre 0,1% ~1000ppm a 1% ~10,000 ppm principalmente sob forma de NaF) (Nakagawa, Matsuya e Udoh, 2002; Mabilieu *et al.*, 2006; Quaranta *et al.*, 2010). Também foi estudado que NaF a 0,2% reduzia a resistência à corrosão do cp-Ti (Beline *et al.*, 2016). Mabilieu *et al.* (2006) observaram também um aumento importante na rugosidade dos discos imersos na saliva artificial fluoretada (0,5% e 2,5%).

A resistência à corrosão do cp-Ti e Ti-6Al-4V depende do equilíbrio entre a dissolução e a formação da OL. Na presença de flúor, quando a concentração de oxigênio é baixa, a reorganização da OL é atrasada, o que sugere que uma diminuição na concentração de oxigênio não causa a corrosão dos materiais de Ti, mas pode diminuir a sua resistência à corrosão. Assim uma pequena quantidade de flúor pode causar corrosão de cp-Ti e das ligas Ti-6Al-4V, se elas estiverem sob condições de oxigênio baixo (Nakagawa, Matsuya e Udoh, 2002).

A corrosão em soluções de flúor depende do pH e da formação de HF produzido pela dissociação de NaF em altas concentrações, ou em soluções de baixo pH. Uma concentração de HF maior que 30 ppm causa a destruição da OL de TiO₂. O HF vai provocar a corrosão do Ti, libertando os iões Ti da OL. O cp-Ti e o Ti-6Al-4V podem induzir reações biológicas adversas quando em contacto com altas concentrações de fluoreto. A liberação de iões de alumínio pode, contudo, ser considerada como um elemento tóxico, enquanto os iões de vanádio como agente mutagénico (Souza *et al.*, 2015). O baixo pH e a alta concentração de flúor em bochechos e géis profiláticos podem desempenhar um papel nesse fenómeno. (Quaranta *et al.*, 2010). Devemos, contudo, considerar que nos estudos realizados in-vitro se tende a recriar as condições encontradas in-vivo: o pH da saliva é de cerca de 6,5, por isso, a concentração de HF é muito menor do que a de 30 ppm (Nakagawa, Matsuya e Udoh, 2002; Licausi, Igual Muñoz e Amigó Borrás, 2013; Souza *et al.*, 2015).

A investigação de Licausi, Igual Muñoz e Amigó Borrás (2013) estudou o comportamento do Ti-6Al-4V em situações tribocorrosivas (solução artificial de saliva humana sem e com adição de flúor de 100 ppm, 1000 ppm sob desgaste). Sob condições de tribocorrosão, a corrosão é acelerada, e mais significativamente acima de 100 ppm. O que significa que o dano é principalmente causado pela ação mecânica e que os

fluoretos em alta concentração vão contribuir para aumentar a taxa de corrosão.

ii. Efeitos do Peróxido de hidrogénio no cp-Ti e Ti-6Al-4V

Da mesma forma que os fluoretos, existem outros componentes que podem promover a corrosão das ligas de Ti, uma concentração de 3% H_2O_2 contido em pastas dentífricas quando comparadas com um grupo controlo sem H_2O_2 , mostrou uma maior tendência à corrosão do Ti-6Al-4V. Pelo contrário, bochechos de Chlorhexidina 0,12% e cloreto de cetilpiridínio 0.053% não mostraram diferença significativa no processo de corrosão da liga com a simples imersão em saliva artificial o que significa que o Ti-6Al-4V ficou estável e pouco susceptível à corrosão. O H_2O_2 provoca modificações microestruturais da liga de Ti na superfície implantar, mas estas alterações só foram observadas em altas concentrações (35%). Podemos concluir que O H_2O_2 3% diminui a resistência à corrosão do Ti-6Al-4V, mas o digluconato de clorohexidina 0,12% e cloreto de cetilpiridínio 0.053% não mudam significativamente a cinética de corrosão do Ti-6Al-4V. Clinicamente, o H_2O_2 deve ser contraindicado no tratamento pós-operatório após a colocação de implantes, mas o digluconato de clorohexidina 0,12% e cloreto de cetilpiridínio 0.053% podem ser usados com segurança no pós-operatório implantar (Faverani *et al.*, 2014). Beline *et al.* (2016), relataram que o H_2O_2 a 1,5% já reduzia a resistência à corrosão das superfícies de cp-Ti e promovia a dissolução irreversível do Ti quando exposto à luz e temperatura da cavidade bucal. Para Mabilieu *et al.* (2006), a corrosão Ti não diferiu se concentrações de 0,1% e 10% de H_2O_2 fossem usadas, o que sugere que o mecanismo é independente da dose. Neste mesmo estudo, combinaram a H_2O_2 com fluoretos e observaram que a corrosão dos discos de Ti expostos a esta solução aumentou consideravelmente.

iii. Efeitos da Chlorohexidina gluconato no cp-Ti e Ti-6Al-4V

A lavagem de cp-Ti in-vitro com clorexidina a 0,2% mostrou atacar (aceleração da corrosão) a superfície do Ti (Quaranta *et al.*, 2010). No entanto, no estudo de Faverani *et al.* (2014), a lavagem do Ti-6Al-4V com digluconato de clorohexidina a 0,12% não afectou a cinética de corrosão da ligas quando comparado a simples imersão em saliva artificial. Estes mesmos resultados foram encontrados por Beline *et al.* (2016) em superfícies de cp-Ti.

4. Efeitos biológicos

Nenhum metal ou liga metálica é completamente inerte in-vivo. Qualquer material implantado no corpo humano é uma fonte potencial de toxicidade. Os iões metálicos derivados de materiais de implantes metálicos odontológicos podem ser libertados no corpo por processos corrosivos acelerados mecanicamente e pode ser uma das possíveis causas de falha do implante após o sucesso inicial (Matusiewicz, 2014). A perda óssea marginal em torno dos implantes dentários de Ti é a consequência de uma resposta agravada de corpos estranhos, inevitável quando se colocam materiais nos ossos (Alrabeah *et al.*, 2017).

Um parâmetro importante no sucesso a longo prazo dos implantes dentários é a estabilidade do osso peri-implantar. Já foi amplamente demonstrado na literatura, o papel dos produtos de corrosão dos implantes na osteólise peri-protética (Alrabeah *et al.*, 2017; Penmetsa *et al.*, 2017).

A exposição a uma solução de 10 ppm de iões Ti durante 24 horas foi relatada como tóxica para osteoblastos de ratos. Da mesma forma, a exposição durante 2 dias a 1 ppm de iões Ti reduziu a viabilidade de aproximadamente 60% das células em comparação com o grupo controle (Mine *et al.*, 2010).

i. Indução dos mecanismos pro-inflamatórios

Em estudos in-vitro, após 24 horas de exposição aos iões Ti, há estimulação da produção de mediadores pró-inflamatórios pelas células osteoblásticas humanas, nomeadamente TGF- β 1, TNF- α , IL-1 β e mais comumente IL-6 e IL-8, contribuindo para o processo inflamatório envolvido na osteólise à volta do implante. Estas citocinas e quimiocinas são capazes, além de atuar como quimiotáticos de neutrófilos e macrófagos, de também ativar a diferenciação dos pré-osteoclastos e os tornar maduros e capazes de reabsorver o osso (Alrabeah *et al.*, 2017; Mine *et al.*, 2010; Penmetsa *et al.*, 2017; Ribeiro *et al.*, 2016).

ii. Alteração da expressão das moléculas da remodelação óssea RANK-L e OPG

Os iões Ti também atuam na expressão de RANK-L, aumentando-a em células osteoblastos-like. Foi estudado que uma solução de iões Ti a 9 ppm após 24 horas de exposição alterava a expressão dos ARNm de RANKL e OPG pelas células osteoblastos-like o que sugere que iões de Ti podem estimular a osteoclastogenese e ter

efeitos adversos na remodelação óssea (Alrabeah *et al.*, 2017).

Mine *et al.* (2010) observou que a partir de 5ppm, os iões Ti suprimiam a expressão de marcadores de diferenciação osteoblasticos. Sugere que os iões Ti são potentes inibidores da diferenciação dos osteoblastos. Adicionalmente foi detectado no estudo o aumento da expressão dos ARNm de RANKL e OPG a iões Ti 9 ppm de nas células osteoblastos-like. Os resultados sugerem que as alterações da expressão entre RANKL e OPG, em altas concentrações de iões Ti, desencadeia um desequilíbrio do metabolismo ósseo, e pode explicar a reabsorção óssea patológica. Do outro lado, para todas as concentrações de iões Ti (1-9ppm) não houve nenhuma alteração no processo de diferenciação de osteoclastos-like dependente de RANK-L nem nos marcadores de diferenciação osteoclásticas TRAP e catepsina K.

iii. Indução da apoptose dos Osteoblastos

A presença de iões metálicos em meios de cultura induz apoptose (morte celular programada) dos osteoblastos humanos, particularmente os menos maduros. Foram examinadas a expressão das caspase-8 e caspase-3 (proteínas envolvidas na sinalização da apoptose). Se os osteoblastos sofrerem apoptose in-vivo, a quantidade de osteoblastos disponíveis para sintetizar osso novo diminuirá, afetando a remodelação óssea e favorecendo o processo de reabsorção. Não foi encontrada uma correlação entre a exposição de iões metálicos e a sinalização da apoptose com ativação da via pela caspase-8. Pelo contrário, há aumento da atividade da caspase-3 até 72 h de exposição. No entanto, ambas as caspases são importantes mediadores na apoptose, outros estudos devem ser realizados para esclarecer esta discrepância (Alrabeah *et al.*, 2017).

iv. Alterações morfológicas e metabólicas dos osteoblastos

Foram incubados durante 24 h células osteoblastos-like, na presença de cp-Ti e Ti-6Al-4V. Após fagocitose das partículas metálicas, os osteoblastos exibiram uma morfologia celular alterada. As células com partículas incorporadas pareciam ter uma membrana celular irregular, alterações nos lisossomas, núcleos entalhados e mitocôndrias dilatadas e inchadas. Quando os osteoblastos são expostos de forma prolongada às partículas de cp-Ti, há uma supressão da expressão gênica extracelular, redução na produção de proteína da matriz óssea, proliferação e viabilidade celular diminuída, e inibição da mineralização da matriz extracelular. Pelo contrário, células não expostas a partículas

metálicas tinham organelas regulares com um retículo endoplasmático rugoso intacto e necessário para a síntese proteica (Lohmann *et al.*, 2000).

v. Partículas de Ti e peri-implantite

A peri-implantite é uma doença inflamatória caracterizada pela perda óssea peri-implantar, e pode eventualmente levar à perda do implante dentário. Sabe-se que na interface implante pilar ocorrem micromovimentos onde as partículas metálicas resultantes do desgaste são formadas. Foram realizadas biópsias nos tecidos gengivais com peri-implantite severa a 2mm do implante e não foram encontrados elementos metálicos em todos os espécimes (Fretwurst *et al.*, 2016). Também, no estudo de Penmetsa *et al.* (2017), apenas 60% dos pacientes com gengivite moderada a severa tiveram partículas de Ti nos tecidos peri-implantares. No entanto, isso não permite concluir que nem sempre estão presentes, pois, as biópsias não são do tecido completo afetado por peri-implantite.

vi. Partículas de Ti e reações de hipersensibilidade

Sabe-se que os iões Ti podem afetar a resposta biológica de células da osteointegração (osteoblastos, osteoclastos). Mas um outro mecanismo biológico, a hipersensibilidade ao Ti pode também ser um fator responsável pela falha do implante. Os produtos de degradação de biomateriais metálicos, como o Ti, podem mediar a hipersensibilidade ao metal ou reações alérgicas. Como referido anteriormente, partículas de Ti e outros elementos libertados de implantes de titânio foram observados em tecidos e órgãos próximos dos implantes. Essas partículas de Ti podem combinar-se com proteínas e formar um complexo proteína-metal imunogénico, que provoca uma resposta de Tipo-IV (mediada por células-T). Tal, pode causar uma reação tecidular grave localizada à volta do implante podendo provocar uma dor inexplicável, erupções cutâneas incômodas, prejudicar a cicatrização de feridas e causar osteomielite estéril. As reações de hipersensibilidade foram categorizadas em quatro tipos. Os tipos I a III são reações humorais imediatas mediadas por anticorpos que ocorrem em minutos. O tipo IV é uma resposta tardia mediada por células que ocorre horas a dias após a exposição ao imunogénio. A sensibilidade imune pode-se manifestar à distância do implante e pode até mesmo demonstrar uma reação sistémica (Siddiqi *et al.*, 2011).

III. DISCUSSÃO

O Ti é, sem dúvida o material de escolha para os implantes dentários. A estabilidade deste metal é devida à camada de OL que se forma espontaneamente na sua superfície. Ela permite o sucesso da osteointegração e a resistência à corrosão. A tribocorrosão dos implantes dentários é claramente um evento inevitável, uma vez que o Ti está exposto ao meio oral corrosivo e constantemente sujeito a forças mastigatórias. A OL vai sofrer degradação o que torna o Ti mais susceptível à tribocorrosão (Díaz *et al.*, 2017; Barbieri *et al.*, 2017; Alves *et al.*, 2018; Gemelli e Camargo, 2007). No entanto, este fenómeno, pode ver a sua cinética acelerada em algumas condições. O desgaste de mesma frequência que a mastigação diminui a resistência a corrosão do cp-Ti e Ti-6Al-4V. Quando adicionamos ao desgaste um meio rico em LPS, presente na membrana de bactérias gram-negativas, ou um meio ácido, o processo de corrosão/desgaste do Ti é acelerado (Mathew *et al.*, 2012; Souza *et al.*, 2010).

Os micromovimentos que ocorrem durante a mastigação na interface implante-pilar, podem ser a causa de uma microabertura e/ou fraturas do metal (Sikora *et al.*, 2018). As bactérias produzem substâncias ácidas que se vão acumular nestas lacunas. Barão *et al.* (2011) e Mathew *et al.* (2012), notaram que surgiam irregularidades de superfície, ou seja, quando a OL já não estava íntegra, havia uma maior acumulação de LPS presente na membrana de bactérias gram-negativas (*P.gingivalis*). Estas bactérias vão produzir ácidos, e diminuir o pH. Quando o pH diminui, a suscetibilidade do Ti a corrosão aumenta, o que vai criar irregularidades de superfície capazes de adsorver mais bactérias e assim sendo (Barão *et al.*, 2013; Yu *et al.*, 2015).

Após a cirurgia implantar é recomendado o uso de colutórios para a higienização do sítio. Os fluoretos promovem a dissociação da OL e mais, a corrosão do Ti pela formação de complexos Ti-F (Quaranta *et al.*, 2010; Revathi *et al.*, 2017). Desta forma, quando associado ao desgaste mecânico, os fluoretos vão contribuir para o aumento da corrosão. Nakagawa, Matsuya e Udoh (2002), concluíram que apenas é preciso uma concentração inferior a metade de aquela encontrada nas pastas dentífricas (453 ppm de F) para observar corrosão. Por este motivo pode ser recomendado evitar o uso de pastas fluoretadas quando o implante tem superfícies expostas em boca.

Da mesma forma, a utilização de 3% H₂O₂ para Ti-6Al-4V e 1,5% H₂O₂ para cp-Ti mostra maior tendência à corrosão do implante segundo Faverani *et al.* (2014) e Beline

et al. (2016). Também Quaranta *et al.* (2010) referiu que o digluconato de clorexidina 0,2% podia provocar também corrosão do Ti. Por isto Belin *et al.* (2016) e Faverani *et al.* (2014) identificaram como mais seguro usar soluções de digluconato de clorexidina 0,12% e cloreto de cetilpiridínio 0,053% como soluções de bochecho no pós-operatório implantar. Pelo contrário, as soluções de H₂O₂ 1,5% e de NaF 0,2%, poderão ser contraindicadas nesta situação. No futuro vai ser preciso mais estudos que mimetizem as condições encontradas in-vivo, ou seja, a utilização 3 vezes ao dia dos colutórios.

Os diferentes factores que contribuem para a degradação dos implantes vão libertar iões e partículas de Ti nos tecidos circundantes. Estes iões têm maior toxicidade para os osteoblastos. Eles vão promover a libertação de mediadores inflamatórios (IL-6 e IL-1 β encontrados na mediação da peri-implantite) e alteram a expressão de RANK-L e OPG, o que vai criar, a partir de 5 ppm de iões Ti, um desequilíbrio do metabolismo ósseo (Mine *et al.*, 2010). Também pode alterar a morfologia e a função celular dos osteoblastos, essenciais para a síntese de proteínas da matriz óssea (Lohmann *et al.*, 2000). Parecem também ter um papel na indução da apoptose (Alrabeah *et al.*, 2017). Todos estes processos podem produzir um efeito citotóxico que vai contribuir, de forma indirecta, para a osteólise do osso peri-implantar e assim influenciar o prognóstico dos implantes. Um outro mecanismo possível, é uma reacção de hipersensibilidade de tipo IV as partículas de Ti podendo apresentar manifestações de reacções alérgicas locais e sistémicas (Siddiqi *et al.*, 2011). A reacção inflamatória pode levar à reabsorção óssea com a possível falha do implante e a necessidade de uma cirurgia adicional.

Sabe-se que as bactérias como *P.gingivalis* podem colonizar as superfícies implantares e contribuir para a sua corrosão (Barão *et al.*, 2013). Os estudos mostraram que nem todos os pacientes com peri-implantite apresentavam iões metálicos nos tecidos circundantes (Penmetsa *et al.*, 2017). Podemos imaginar que a peri-implantite deve ser percebida como uma doença multifactorial: as partículas de metal podem não induzir a doença de forma independente, mas podem levar à sua progressão.

Hoje em dia, os métodos usados nos estudos da tribocorrosão, não reagrupam as condições existentes na cavidade oral.

Os implantes estão expostos a forças verticais, horizontais e oblíquas ou podem ser sujeitos a forças de grande intensidade como hábitos parafuncionais (Mathew *et al.*, 2012). Além dos estudos serem poucos, as forças aplicadas são apenas unidireccionais e de magnitude constante.

IV. CONCLUSÃO

- 1) Em ambiente altamente corrosivo, como a cavidade oral, os materiais usados em implantologia, são propensos à degradação. A combinação de um meio ácido, devido à inflamação, presença de bactérias acidogénicas e fluoretos leva à corrosão dos sistemas. Quando está associada a movimentos oscilatórios, que podem existir entre as diferentes articulações do implante, pode levar além de micro-aberturas, à rutura da camada de óxido que protege a superfície do titânio.
- 2) Pacientes com infeções orais por bactérias gram-negativas (presença de LPS), podem sofrer mais corrosão dos seus implantes. Observa-se uma maior acumulação de biofilme pela presença de irregularidades na superfície do Ti contribuindo também pela diminuição do pH, o que pode afectar negativamente o prognóstico a longo prazo dos implantes.
- 3) A degradação do Ti pela associação de corrosão e desgaste por atrito vai libertar iões de Ti que vão afetar os tecidos circundantes. Estes iões libertados atuam como corpos estranhos, mediam inflamação ou agravam-na quando ela já está presente.
- 4) Os iões Ti libertados pela ação simultânea do desgaste e da corrosão exibem efeitos biológicos nos tecidos peri-implantares que, afetam tanto a viabilidade como a diferenciação dos osteoblastos, alteram a expressão entre RANKL e OPG pelos osteoblastos e podem levar a reações de hipersensibilidade. Estes processos podem desempenhar um papel fundamental na reabsorção óssea da interface tecidos/implantes e influenciar o seu prognóstico.
- 5) Para os cuidados pós-operatórios implantares é considerado seguro usar soluções de digluconato de clorhexidina 0,12% ou de cloreto de cetilpiridínio 0,053%. Pelo contrário, soluções de H₂O₂ 1,5% ou de fluoreto de sódio 0,2% poderão ser contraindicadas. Da mesma forma não é recomendado usar pastas dentífricas fluoretadas quando o implante tem superfície de Ti exposta em boca.

V. BIBLIOGRAFIA

Alrabeah, G. O. *et al.* (2017). The effect of metal ions released from different dental implant-abutment couples on osteoblast function and secretion of bone resorbing mediators, *Journal of Dentistry*, 66, pp. 91-101.

Alves, S. A. *et al.* (2018). Improved tribocorrosion performance of bio-functionalized TiO₂ nanotubes under two-cycle sliding actions in artificial saliva, *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 80, pp. 143-154.

Barão, V. A. R. *et al.* (2011). The Role of Lipopolysaccharide on the Electrochemical Behavior of Titanium, *Journal of Dental Research*, 90(5), pp. 613-618.

Barão, V. A. R. *et al.* (2013). Influence of corrosion on lipopolysaccharide affinity for two different titanium materials, *Journal of Prosthetic Dentistry*, 110(6), pp. 462-470.

Barbieri, M. *et al.* (2017). Corrosion behavior of dental implants immersed into human saliva: Preliminary results of an in vitro study, *European Review for Medical and Pharmacological Sciences*, 21(16), pp. 3543-3548.

Beline, T. *et al.* (2016). Surface treatment influences electrochemical stability of cpTi exposed to mouthwashes, *Materials Science and Engineering C*, 59, pp. 1079-1088.

Díaz, I. *et al.* (2018). Corrosion behavior of surface modifications on titanium dental implant. *In situ* bacteria monitoring by electrochemical techniques, *Journal of Biomedical Materials Research Part B: Applied Biomaterials*, 106(3), pp. 997-1009.

Faverani, L. P. *et al.* (2014). Corrosion kinetics and topography analysis of Ti-6Al-4V alloy subjected to different mouthwash solutions, *Materials Science and Engineering C*, 43, pp. 1-10.

Fretwurst, T. *et al.* (2016). Metal elements in tissue with dental peri-implantitis: a pilot study, *Clinical Oral Implants Research*, 27(9), pp. 1178-1186.

Gemelli, E. and Camargo N. H. A. (2007). Oxidation kinetics of commercially pure titanium, *Revista Matéria*, 12(3), pp. 525-531.

Licausi, M. P., Igual Muñoz, A. and Amigó Borrás, V. (2013). Influence of the fabrication process and fluoride content on the tribocorrosion behavior of Ti6Al4V biomedical alloy in artificial saliva, *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 20(1), pp. 137-148.

Lohmann, C. H. *et al.* (2000). Phagocytosis of wear debris by osteoblasts affects differentiation and local factor production in a manner dependent on particle composition, *Biomaterials*, 21(6), pp. 551-561.

Mabilleau, G. *et al.* (2006). Influence of fluoride, hydrogen peroxide and lactic acid on the corrosion resistance of commercially pure titanium, *Acta Biomaterialia*, 2(1), pp. 121-129.

Mathew, M. T. *et al.* (2012). What is the role of lipopolysaccharide on the tribocorrosive behavior of titanium?, *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, 8, pp. 71-85.

Matusiewicz, H. (2014). Potential release of in vivo trace metals from metallic medical implants in the human body: From ions to nanoparticles - A systematic analytical review, *Acta Biomaterialia*, 10(6), pp. 2379-2403.

Mine, Y. *et al.* (2010). Impact of titanium ions on osteoblast-, osteoclast- and gingival epithelial-like cells, *Journal of Prosthodontic Research*, 54(1), pp. 1-6.

Nakagawa, M., Matsuya, S. and Udoh, K. (2002). Effects of Fluoride and Dissolved Oxygen Concentrations on the Behavior of Pure Titanium and Titanium Alloys, *Dental Materials Journal*, 21(2), pp. 83-92.

Penmetsa, S. L. D. *et al.* (2017). Titanium particles in tissues from peri-implant mucositis: An exfoliative cytology-based pilot study, *Journal of Indian Society of Periodontology*, 21(3), pp. 192-194.

Quaranta, A. *et al.* (2010). Electrochemical behaviour of titanium in ammine and stannous fluoride and chlorexidine 0.2% mouthwashes, *International Journal of Immunopathology and Pharmacology*, 23(1), pp. 335-343.

Revathi, A. *et al.* (2017). Degradation mechanisms and future challenges of titanium and its alloys for dental implant applications in oral environment, *Materials Science and Engineering C*, 76, pp. 1354-1368.

Ribeiro, A. R. *et al.* (2016). Trojan-Like Internalization of Anatase Titanium Dioxide Nanoparticles by Human Osteoblast Cells, *Scientific Reports*, [em linha]. Disponível em <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4810327/pdf/srep23615.pdf>>. [consultado em 03-06-2018].

Shah, R. *et al.* (2016). Titanium Corrosion: Implications For Dental Implants, *European Journal of Prosthodontics and Restorative Dentistry*, 24, pp. 171-180.

Siddiqi, A. *et al.* (2011). Titanium allergy: could it affect dental implant integration?, *Clinical Oral Implants Research*, 22(7), pp. 673-680.

Sikora, C. L. *et al.* (2018). Wear and Corrosion Interactions at the Titanium / Zirconia Interface : Dental Implant Application, *Journal of Prosthodontics*, [em linha]. Disponível em <<https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/jopr.12769>>. [consultado em 23-04-2018].

Souza, J. C. M. *et al.* (2010). Do oral biofilms influence the wear and corrosion behavior of titanium ?, *Biofouling : The Journal of Bioadhesion and Biofilm Research*, 26 (4), pp. 471-478.

Souza, J. C. M. *et al.* (2015). How do titanium and Ti6Al4V corrode in fluoridated medium as found in the oral cavity? An in vitro study, *Materials Science and Engineering C*, 47, pp. 384-393.

Toptan, F. *et al.* (2017). Materials Tribocorrosion behavior of bio-functionalized highly porous titanium, *Journal of the Mechanical Behavior of Biomedical Materials*, vol. 69, pp. 144-152.

Yu, F. *et al.* (2015). Lipopolysaccharide inhibits or accelerates biomedical titanium corrosion depending on environmental acidity, *International Journal of Oral Science*, 7(3), pp. 179-186.

